

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Sonoko ISHIZAKI, et al.

GAU:

SERIAL NO: NEW APPLICATION

EXAMINER:

FILED: HERewith

FOR: INHIBITOR FOR THE PRODUCTION OF TNF ALPHA

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

☒ Full benefit of the filing date of International Application PCT/JP01/11112, filed December 18, 2001, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.

☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e):

Application No.

Date Filed

☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

COUNTRY

Japan

APPLICATION NUMBER

2000-397522

MONTH/DAY/YEAR

December 27, 2000

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

☒ are submitted herewith

☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

☐ were filed in prior application Serial No. filed

☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number

Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and

☐ (B) Application Serial No.(s)

☐ are submitted herewith

☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon

Registration No. 24,618



22850

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

2000年12月27日

出願番号
Application Number:

特願2000-397522

[ST.10/C]:

[JP2000-397522]

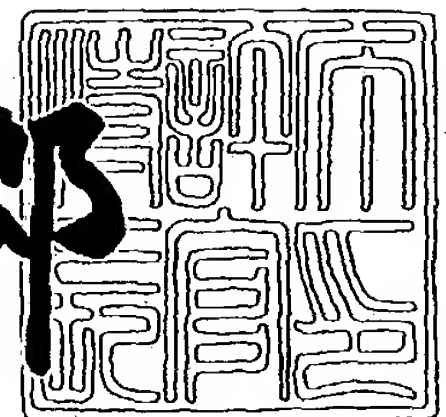
出願人
Applicant(s):

味の素株式会社

2003年 2月28日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3012373

【書類名】 特許願

【整理番号】 P6874AJ

【提出日】 平成12年12月27日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 石崎 園子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 惣中 一郎

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 飯野 幸生

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080229

【弁理士】

【氏名又は名称】 石田 康昌

【電話番号】 045-476-1131

【選任した代理人】

【識別番号】 100080816

【弁理士】

【氏名又は名称】 加藤 朝道

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 059042

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9803677

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 T N F α 産生抑制剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アミノメタンスルホン酸を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

アミノメタンスルホン酸は塩又はエステルの形態でもよい。

【請求項 2】

当該エステルが下記一般式 (1) で示される請求項 1 記載の医薬組成物。

【化 1】



上記式中、R は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を表す。

【請求項 3】

T N F α 産生抑制剤である請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

肝臓疾患用薬剤である請求項 1 ～ 3 何れか記載の医薬組成物。

【請求項 5】

当該塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩及びアンモニウム塩から選択される請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

溶液の形態、又は顆粒、錠剤及び散剤何れかの形態にある請求項 1 ～ 5 何れか記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規医薬組成物、より詳しくはアミノメタンスルホン酸（塩、エステル等生体内でアミノメタンスルホン酸に変換し得る誘導体の形態にあるものもこの中に含まれる。）を有効成分として含有する医薬組成物、特に T N F α 産生抑制剤に関し、肝臓疾患薬等の医薬として使用することができる。

【 0 0 0 2 】

従来、 $\text{TNF}\alpha$ 産生抑制作用を利用した薬剤の成分としてグリシンが提案されているが、このグリシンの場合と比較してその効果を著しく改善することができる。

【 0 0 0 3 】

【従来の技術】

これまで、腫瘍壊死因子（ TNF ）レベルが、生理学的ホメオスタシス及び局所炎症を媒介する範囲を超えて増加する患者の該レベルを減少させるための医薬又は栄養製剤の成分として、グリシン、アラニン及びセリン、中でもグリシンが好ましいものとして提案されている（W096/25861号公報；特表平11-501301号公報参照。）。しかしながら、その効果が十分ではなく、よりその効果が改善された薬剤の開発が求められている。

【 0 0 0 4 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、より優れた $\text{TNF}\alpha$ 産生抑制剤を開発し、その作用を利用した医薬（肝臓疾患薬等）として使用することにある。

【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は上記課題を解決すべく、鋭意検討を進めた結果アミノメタンスルホン酸が $\text{TNF}\alpha$ 産生抑制効果に極めて優れていることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【 0 0 0 6 】

即ち、本発明はアミノメタンスルホン酸を有効成分として含有することに特徴を有する医薬組成物に存する。アミノメタンスルホン酸は後述の如く塩、エステル等各種誘導体の形態でもよい。

【 0 0 0 7 】

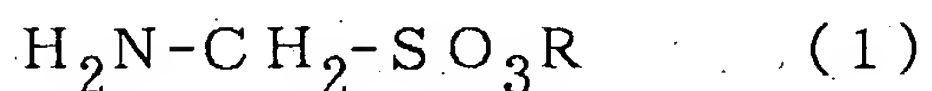
医薬として使用する場合、優れた $\text{TNF}\alpha$ 産生抑制作用を利用するので $\text{TNF}\alpha$ 産生抑制剤として使用することができる。特に、肝臓疾患薬として好適である。

【0008】

本発明に使用する前記有効成分はアミノメタンスルホン酸であり、この中に塩、エステル等生体内、特にヒトの生体内でアミノメタンスルホン酸に変換し得る誘導体の形態にあるものも含まれる。エステル体は下記一般式(1)で示すことができる。

【0009】

【化2】



【0010】

上記式中、Rは生体内、特にヒトの体内で水素原子に変換し得るエステルを構成する置換基を表すことができる。このような置換基として好ましくは、炭素数1～6のアルキル基を表すことができる。

【0011】

一方、上記塩(スルホン酸塩)は生体内、特にヒトの体内で遊離体に変換し得る塩であればよく、好ましくはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩(メチルアミン、ジメチルアミン、メチルエチルアミン、トリエチルアミン等アミンとの塩を含む。)等を挙げることができる。

【0012】

更に、本発明の医薬組成物には前記有効成分を含むことを必須要件とするが、TNF α 産生抑制作用を求めるという本発明の効果を阻害しない限り、薬剤の成分として更に別の有効成分を混合又は組み合わせて使用することができる。また、製剤の調製においては製剤の調製上必要な添加剤成分を適宜選択使用することができる。

【0013】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態について説明する。

本発明の医薬組成物はTNF α 産生抑制作用を使用する薬剤(TNF α 産生抑制剤)として好ましく使用される。肝臓疾患、例えばアルコール性、ウイルス性、薬剤性の肝炎、肝繊維化、肝硬変、劇症肝炎等、炎症性腸疾患、膵炎、関節炎

、動脈硬化、敗血症、虚血再灌流障害等の予防、改善及び／又は治療に好適である。特に、肝臓疾患用の予防、改善及び／又は治療に有用である。

【 0 0 1 4 】

本発明で使用する有効成分であるアミノメタンスルホン酸は既知化合物であり容易に調製することができるが、市場から購入（東京化成工業（株）等。）使用するのが簡便である。

【 0 0 1 5 】

アミノメタンスルホン酸をエステル又は塩の形態で使用する場合、エステル体或いは塩を形成するにはスルホン酸からスルホン酸エステルを調製する公知技術を利用して、またアルカリを添加する造塩工程を利用して目的のエステル又は塩を容易に調製することができる。

【 0 0 1 6 】

有効成分を、例えば肝臓疾患薬として使用する場合、製剤の形態には特に制限は無く、経口剤でも非経口剤（注射剤等。）でもよい。

【 0 0 1 7 】

有効成分の用量については、例えば、患者の症状、や剤形等にもよるが、アミノメタンスルホン酸（顆粒剤）の場合、例えば肝臓疾患の患者に対し1日当たり好ましくは1mg～10g程度、より好ましくは10mg～5g程度、更に好ましくは100mg～1g程度使用することができる。静脈用の注射剤として使用する場合、前記経口用製剤に使用する場合の前記有効成分の二十分の一～二分の一程度の使用量で十分である。

【 0 0 1 8 】

本発明に使用する必須の有効成分（前記アミノメタンスルホン酸）を少なくとも含む製剤の形態で患者に投与することができるが、前述の如くこの有効成分以外に薬剤成分を含有又は組み合わせてTNF α 産生抑制効果を発揮する医薬組成物として使用することができ、その場合も当然本発明に含まれる。

【 0 0 1 9 】

製剤の調製については、薬理学的に許容し得る各種の製剤用物質（補助剤等として）を含むこともできる。製剤用物質は製剤の剤形により適宜選択することが

できる。例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤、香辛料、色素、ビタミン等栄養剤、その他製剤に包含させるのに適した他の添加剤等を挙げることができる。更に、製剤用物質を具体的に例示すると、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及びその他の糖類、タルク、牛乳蛋白、ゼラチン、澱粉、セルロース及びその誘導体、動物及び植物油、ポリエチレングリコール、及び溶剤、例えば滅菌水及び一価又は多価アルコール、例えばグリセロールを挙げることができる。

【 0 0 2 0 】

本発明の薬剤（医薬組成物）は様々な医薬製剤の形態、例えば、経口投与、腹腔内投与、経皮的投与、吸入投与等各種の投与形態に調製することができる。本発明に使用する薬剤成分をこれら様々な医薬製剤の形態に調製するためには公知の又は将来開発される方法を適宜採用することができる。

【 0 0 2 1 】

これら様々な医薬製剤の形態として、適当な固形又は溶液状の製剤形態、例えば顆粒、粉剤、被覆錠剤、錠剤、散剤、（マイクロ）カプセル、坐剤、シロップ、ジュース、懸濁液、乳濁液、滴下剤、注射用溶液、活性物質の放出を延長する製剤等を挙げることができる。

【 0 0 2 2 】

以上に例示した製剤形態にある本発明の薬剤には、目的とする薬効を奏するに有効な量の前記成分（アミノメタンスルホン酸）少なくともを含有すべきことは当然のことである。

【 0 0 2 3 】

【実施例】

以下に、実施例及び比較例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【 0 0 2 4 】

（実施例 1）

S D 系雄性ラット（体重 200～300 g）をネンブタール麻酔下にて開腹し、門脈

よりコラゲナーゼ溶液を灌流した後肝臓を摘出し、エルトリエータ法にてKupffer細胞を分離した。 5×10^5 cells/mlに調整し96wellマイクロプレートに100 μ /wellづつまき、E-MEM (Eagle-MEM) + 10% FCS (fetal calf serum) にて48時間培養後、実験に供した。LPS (lipopoly saccharide) 10 μ g/mlとアミノメタンスルホン酸 (AMS) を0.1~3mM又はグリシン0.3~30mMの濃度になるように同時添加し、4時間後の培養上清中のTNF- α 産生量をELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法にて測定した。この結果を図1に示した。

【 0 0 2 5 】

図1の結果から明らかなように、アミノメタンスルホン酸はTNF- α の産生をグリシンよりもかなり強く抑制しており、TNF- α の産生抑制剤として各種医薬への使用が期待できる。

【 0 0 2 6 】

【発明の効果】

本発明によれば、アミノメタンスルホン酸（塩、エステル等の形態でもよい。）を有効成分として含有するTNF- α 産生抑制剤を提供し、TNF- α 産生抑制作用を利用する医薬（肝臓疾患薬等）に使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

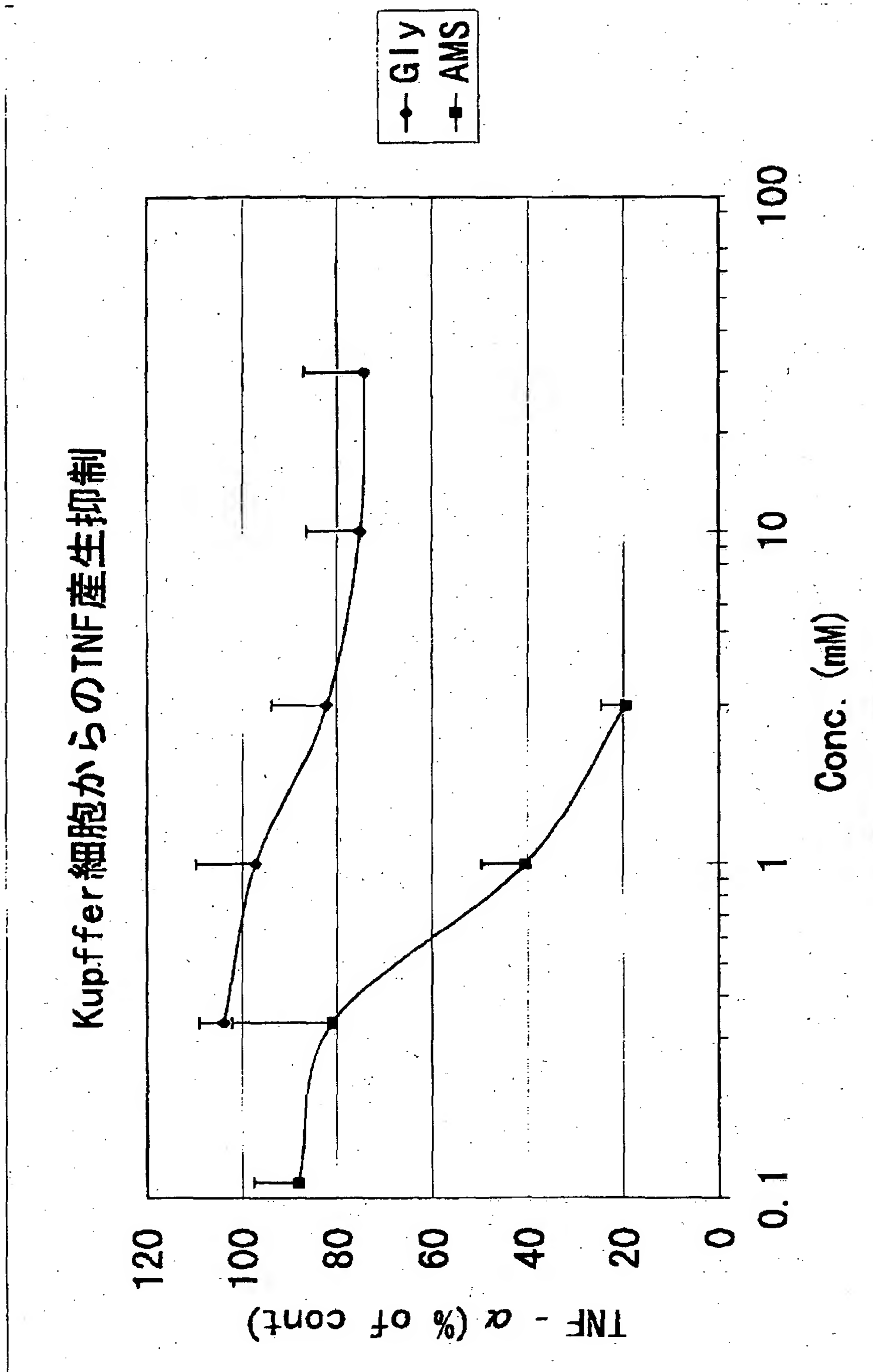
図1は、実施例1においてTNF- α 産生量を測定した結果を図示したものである。

AMS：アミノメタンスルホン酸；Gly；グリシン。

【書類名】

図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

より優れたTNF α 産生抑制剤を開発し、肝臓疾患薬等の医薬に使用する。

【解決手段】

従来から提案されているグリシンに比較して、アミノメタンスルホン酸が優れたTNF α 産生抑制効果を有することを見出し、その効果を利用する医薬の有効成分として期待される。

【選択図】

なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号

氏 名 味の素株式会社